

INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

COMMUNICATION OF
INTERNATIONAL APPLICATIONS

(PCT Article 20)

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing:

23 October 1997 (23.10.97)

in its capacity as designated Office

The International Bureau transmits herewith copies of the international applications having the following international application numbers and international publication numbers:

International application no.:

PCT/FR97/00334

International publication no.:

WO97/30716

**CORRECTED VERSION
VERSION CORRIGEE**

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION CONCERNANT LA TRANSMISSION DE DOCUMENTS

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année)
30 juillet 1998 (30.07.98)

Demande internationale no
PCT/FR97/00334

Date du dépôt international
25 février 1997 (25.02.97)

Déposant
TOROSSIAN, Fernand, Narbey

Le Bureau international transmet ci-joint le nombre de copies indiqué ci-après des documents suivants:

_____ copie de la traduction en langue anglaise du rapport d'examen préliminaire international (article 36.3)a))

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Marc Salzman

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 970217	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR97/00334	Date du dépôt international (jour/mois/année) 25/02/1997	Date de priorité (jour/mois/année) 26/02/1996
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K35/74		
Déposant TOROSSIAN, Fernand N.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 2 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 13/09/1997	Date d'achèvement du présent rapport
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international Office européen des brevets D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé Obrecht, I N° de téléphone (+49-89) 2399-8471



**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR97/00334

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-22 version initiale

Revendications, N°:

1-8 reçue(s) le 05/05/1998 avec lettre du 29/04/1998

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-8
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-8
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-8
	Non : Revendications

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR97/00334

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :

voir feuille séparée

Le document (1) = **WO-A-92 22462** décrit un complexe vaccinal thérapeutique, agissant par immunomodulation composé d'un mélange d'acides ribonucléiques bactériens sélectionnés, de fractions membranaires bactériennes sélectionnées - glycopeptides et lipopolysaccharides - et d'acides aminés de collagène de type III. La revendication 2 du document (1) reproduit le libellé de la revendication 1 de la présente demande: Complexe immunomodulateur selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend des molécules duales constituées par le couplage d'un bras fonctionnel d'acides aminés assurant la liaison à une cible, avec un bras génétique d'ARN correspondant à la description codée de la composition du bras fonctionnel à la différence du choix de la souche bactérienne *Helicobacter pylori* et *Campylobacter*, qui ne sont pas mentionnées dans la liste de souches bactériennes non limitative du document (1) (voir page 3 du document (1), lignes 11-12).

L'objet des revendications 1 à 8 est nouveau par rapport à l'enseignement du document (1).

Le document (2) = **EP-A-0 035 429** décrit un complexe vaccinal constitué par des ARN ribosomaux bactériens ou des fragments d'ARN ribosomaux bactériens sur lesquels sont couplés de 1 à 5% en poids d'un antigène spécifique de sérotype bactérien pouvant être choisi parmi les lipopolysaccharides membranaires des bactéries gram négatives, les polysaccharides capsulaires, les protéines membranaires spécifiques et les acides teichoïques et lipoteichoïques des bactéries gram négatives; le couplage pouvant être réalisé par des liaisons covalentes. Ce document ne divulgue pas *Helicobacter pylori* ou *Campylobacter* parmi les souches bactériennes.

L'objet des revendications 1 à 8 est nouveau par rapport à l'enseignement du document (2).

Le document (3) = **Clinical Immunotherapeutics, vol. 4, no. 2, 1995, pages 138-146, Faure G. et al.: "Use of bacterial ribosomal immunostimulators in respiratory tract infections."** divulgue l'utilisation depuis environ 30 ans de ribosomes bactériens, composés de protéines et de RNA, comme immunostimulants dans les maladies infectieuses du tractus respiratoire. Ces préparations peuvent être obtenues à partir d'une trentaine d'espèces différentes de bactéries et aussi de champignons ou parasites. Ces préparations ont été testées dans un certain nombre de modèles animaux et confèrent l'induction d'une immunité et d'une protection spécifiques. La

question de savoir quelle est la fraction immunisante est posée à la page 141, paragraphe 3.1, du document (3). Un candidat possible est le peptide issu du ribosome lié au ribosome. A la page 142, colonne de droite, premier paragraphe donne un résumé des structures immunisantes qui peuvent être les peptides naissants lorsqu'ils sont portés par les ribosomes, les épitopes liés aux membranes et aux ribosomes cytoplasmiques, et dans certaines espèces, les matériaux polysaccharidiques bénéficiants de l'effet adjuvant des ribosomes. Ceci est confirmé par des résultats dans le premier paragraphe complet de la page 143: la fraction active des vaccins ribosomiques est probablement (a) les peptides naissants précurseurs de protéines de surface cellulaire et/ou (b) les protéines ribosomales associées à la membrane.

Ce document, selon le demandeur, ne suggère pas un complexe spécifique selon les revendications 1 à 8 de la présente demande, ne suggère pas une molécule duale constituée par couplage d'acides aminés de collagène (bras fonctionnel) avec un bras génétique d'ARN ribosomiaux correspondant à la description codée de la composition du bras fonctionnel et représente l'arrière plan technologique de la présente demande.

Aucun des trois documents cités ne mentionne ni ne suggère *Helicobacter pylori* ou *Campylobacter* parmi les souches bactériennes dont sont issus les RNA ribosomiques. L'objet des revendications 1 à 8 est donc nouveau par rapport à l'enseignement des documents (1), (2) et (3).

En ce qui concerne l'activité inventive, Le demandeur a fourni les arguments suivants: Le problème posé dans Le document (1) est différent du problème posé dans la présente demande: il se rapporte à un complexe immunomodulateur non spécifique permettant une lutte anti-virale alors que l'objet de la présente demande se rapporte à un vaccin anti-bactérien spécifique agissant contre une bactérie responsable d'une pathologie déterminée et identifiée par cet agent causal. Selon le demandeur, les fonctions respectives des complexes immunomodulateurs suivant le document (1) et la présente demande sont différentes.

Le demandeur a fourni des documents (base de données Medline, n° 37699) relatant des différentes tentatives d'élaboration d'un vaccin à ce jour contre *Helicobacter* qui sont dirigés dans des voies totalement différentes:

- broyat de bactéries entières sur des souris, qui pose des difficultés à produire ces mélanges à grande échelle et de surcroit contiennent des toxines,

- l'antigène utilisé ensuite a été l'uréase,

Il existe également une trithérapie à l'aide d'oméprazole ou de lansoprazole, clarithromycine et amoxicilline.

Le demandeur expliquait également que l'objet de la présente demande est contraire à la tendance qui n'est pas à l'utilisation de molécules duales avec cible thérapeutique spécifique.

Quant au document (2), il enseigne que la totalité des protéines ribosomales est éliminée de l'ARN au moyen d'un ou plusieurs traitements appropriés (voir exemple 7, page 23 sur la préparation de l'ARN ribosomal) et enseigne l'utilisation d'une enzyme protéolytique au moins dans la préparation de l'ARN (voir page 13, lignes 8 et 9) ce qui induit nécessairement la suppression des protéines de L'ARN.

Selon les arguments du demandeur, ce ne sont pas les mêmes éléments qui sont couplés dans l'un et l'autre cas. Le document (2) enseigne une liaison d'ARN ribosomaux et de fractions membranaires bactériennes. Au contraire, l'objet de la présente demande concerne le couplage d'un bras génétique déterminé d'ARN à un bras fonctionnel d'acides aminés, notamment acides aminés de collagène de type III choisi pour sa séquence en acides aminés. Dans la présente demande les fractions membranaires sont utilisées comme stabilisant et adjuvant d'immunité.

A ces arguments toutefois, il convient d'ajouter que l'enseignement du document (2) ne se limite pas à ce qui est décrit par le demandeur. En effet, le document (2) dans les revendications 1, 4 et 7, de la page 10 à la page 11, point C. et dans l'exemple 4, "vaccin intestinal", il est décrit que l'antigène spécifique est une protéine membranaire spécifique.

Le document (2) ne mentionne toutefois pas les acides aminés de collagène comme dans la revendication 2 de la présente demande.

Le demandeur s'appuie également sur la thèse de Gérard Normier cité comme co-inventeur dans le document (2) qui enseigne que l'élimination des protéines ribosomales ne se traduit pas par une baisse du pouvoir protecteur des vaccins ribosomaux et conclue que "d'une souche à l'autre selon la nature de l'antigène, la réponse immunitaire peut être différente ou nulle si l'antigène lié à l'ARN ne produit pas d'anticorps vaccinant".

Le demandeur conclue que le document (2) ne permet donc pas, de manière évidente,

à un homme du métier d'utiliser l'enseignement de ce document pour la fabrication d'un complexe vaccinal contre Helicobacter.

Le demandeur ajoute également que la découverte d'Helicobacter est postérieure à la publication du document (2) et que si l'enseignement de (2) avaient permis à l'homme du métier de déduire de manière évidente le complexe selon l'invention il ne se serait écoulé plus de 10 ans avant sa découverte, compte tenu des besoins en la matière. Cette absence d'évidence est confirmée par les orientations différentes de la recherche sur un vaccin anti-Helicobacter comme développé plus haut.

La présente demande répond aux critères figurant aux Articles 33(2) et 33(3) PCT, l'objet des revendications 1 à 8 étant nouveau au vu de l'état de la technique tel qu'il est défini dans le règlement d'exécution (Règle 64(1)-(3) PCT) et l'objet des revendications 1 à 8 impliquant une activité inventive (Règle 65(1)(2) PCT).

Section VII-----

La description ne concorde pas avec les revendications, comme l'exige la règle 5.1 a) iii) PCT. Le demandeur devrait harmoniser le texte de la description avec le texte des nouvelles revendications.

REVENDICATIONS

1. Complexe immunomodulateur thérapeutique spécifique, *caractérisé en ce qu'il* comprend :

- des molécules duales constituées par le couplage d'un bras fonctionnel d'acides aminés assurant la liaison à une cible, avec un bras génétique d'ARN correspondant à la description codée de la composition du bras fonctionnel.
 - des fractions membranaires bactériennes, glycopeptides et/ou lipopolysaccharides,
- 10 les acides ribonucléiques (ARN) étant d'origine ribosomale et extraits des souches choisies dans le groupe suivant : *Helicobacter pylori*, *hepaticus*, *coronari*, *Campylobacter* ou d'un mélange de celles-ci.

2. Complexe immunomodulateur selon la Revendication 1, *caractérisé en ce que* les acides aminés sont des acides aminés de collagène.

- 15 3. Complexe immunomodulateur selon la Revendication 2, *caractérisé en ce que* les acides aminés de collagène sont choisis dans le groupe suivant : acide aspartique, hydroxyproline, thréonine, sérine, acide glutamique, proline, glycine, alanine, valine, méthionine, isoleucine, leucine, tyrosine, phénylalanine, lysine, histidine, arginine, ou d'un mélange de ceux-
- 20 ci.

4. Complexe immunomodulateur conforme à l'une des Revendications 1 à 3 pour son utilisation dans le traitement des affections par bactéries *Helicobacter*, par la production d'anticorps et la production d'interféron endogène.

- 25 5. Complexe immunomodulateur conforme à l'une des Revendications 1 à 3 pour son utilisation comme vaccin anti-idiotypique contre les idiotypes des anticorps anti-bactériens permettant d'éviter notamment les ré-

cidives de la pathologie initiale du tractus digestif.

6. Complexe immunomodulateur conforme à l'une des Revendications 1 à 3 pour son utilisation contre les résistances bactériennes aux traitements conventionnels par antibiotiques ou autres.

- 05 7. Complexe immunomodulateur et vaccinal spécifique anti-Helicobacter selon l'une des Revendications précédentes, **caractérisé en ce qu'il** est présenté sous un conditionnement permettant l'administration simultanée d'anti-inflammatoires majeurs du type corticoïdes, d'antibiotiques, d'antisécrétoires, (inhibiteurs de la pompe à protons, type
- 10 Oméprazole ou anti H2...) ou autres produits à effets bactériostatiques, bactéricides ou bactériolytiques, pour éradiquer Helicobacter générant une pathogénèse par facteurs liés à la bactérie (production de différentes cyto-
- 15 toxines, de médiateurs de l'inflammation : Interleukine I, facteur alpha de nécrose tumorale (Tumor necrosis factor alpha)), ou par facteurs liés à l'hôte.

8. Complexe immunomodulateur selon la Revendication précédente, **caractérisé par** un conditionnement sous une forme telle qu'il peut être administré par différentes voies : perfusions, injections intraveineuses, injections sous-cutanées, dispositifs transdermiques, ou per os.

20

25

945
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 970217	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR97/00334	International filing date (<i>day/month/year</i>) 25 February 1997 (25.02.1997)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 26 February 1996 (26.02.1996)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 35/74, 39/106 // (A61K 39/106, 31:57, 38:39, 39:108) (A61K 35/74, 38:39)		
Applicant TOROSSIAN, Fernand, Narbey		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13 September 1997 (13.09.1997)	Date of completion of this report 29 May 1998 (29.05.1998)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR97/00334

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-22, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1-8, filed with the letter of 29 April 1998 (29.04.1998),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 97/00334

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1 (WO-A-92/22462) describes a therapeutical vaccine complex having immunomodulatory activity and consisting of a mixture of selected bacterial ribonucleic acids, selected bacterial membrane fractions (glycopeptides and lipopolysaccharides) and type III collagen amino acids. Claim 2 of document 1 reproduces the wording of claim 1 of the present application: An immunomodulatory complex according to claim 1, characterised in that it includes dual molecules formed by coupling a target-binding amino acid functional arm with an RNA genetic arm corresponding to the encoded description of the composition of the functional arm, instead of the choice of the bacterial strains *Helicobacter pylori* and *Campylobacter*, which are not mentioned in the non-limitative list of bacterial strains in document 1 (see page 3, lines 11-12 of document 1). The subject matter of claims 1 to 8 is novel over the teaching of document 1.

Document 2 (EP-A-0 035 429) describes a vaccine complex consisting of bacterial ribosomal RNAs or bacterial ribosomal RNA fragments to which are coupled 1-5 wt % of a specific antigen with a bacterial serotype optionally selected from membrane lipopolysaccharides of gram-negative bacteria, capsular polysaccharides, specific

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/FR 97/00334

membrane proteins and techoic and lipotechoic acids of gram-negative bacteria, said coupling being achieved, e.g., by means of covalent bonds. Document 2 does not mention *Helicobacter pylori* and *Campylobacter* among the bacterial strains.

The subject matter of claims 1 to 8 is novel over the teaching of document 2.

Document 3 (Clinical Immunotherapeutics, vol. 4, no. 2, 1995, pages 138-146, Faure G. et al.: "Use of bacterial ribosomal immunostimulators in respiratory tract infections") discloses the use over the last 30 years approximately of bacterial ribosomes consisting of proteins and RNA as immunostimulants in infectious respiratory tract diseases. Such preparations may be prepared from around thirty different species of bacteria as well as fungi or parasites. The preparations were tested on a number of animal models and induced specific immunity and protection. The question of which is the immunising fraction is raised on page 141, paragraph 3.1 of document 3. One possible candidate is the peptide from the ribosome bound to the ribosome. There is a summary on page 142, right column, first paragraph, of the immunising structures, which can be the nascent peptides when they are borne by the ribosomes, the epitopes bound to the membranes and cytoplasmic ribosomes, and, in certain species, the polysaccharide materials benefiting from the adjuvant effect of the ribosomes. This is confirmed by the results in the first full paragraph on page 143: the active fraction of the ribosomal vaccines is probably (a) the nascent peptides that are precursors of cell-surface proteins, and/or (b) the ribosomal proteins associated with the membrane.

According to the applicant, this document does not suggest either a specific complex according to claims 1 to 8 of the present application or a dual molecule formed by

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 97/00334

coupling collagen amino acids (the functional arm) with a ribosomal RNA genetic arm corresponding to the encoded description of the composition of the functional arm, and forms the technological background to the present application.

None of the three documents cited mentions or suggests *Helicobacter pylori* and *Campylobacter* among the bacterial strains from which the ribosomal RNAs are drawn. Therefore, the subject matter of claims 1 to 8 is novel over the teaching of documents 1, 2 and 3.

As far as an inventive step is concerned, the applicant has submitted the following arguments: The problem raised in document 1 is different from the problem raised in the present application as it relates to a non-specific immunomodulatory complex enabling virus control whereas the subject matter of the present application relates to a specific antibacterial vaccine effective against a bacteria that causes a disease determined and identified by this causal agent. According to the applicant, the respective functions of the immunomodulatory complexes of document 1 and the present application are different. The applicant submitted documents (Medline database no. 37699) describing the various attempts made so far to develop a *Helicobacter* vaccine. These documents have three totally different approaches:

- The use of a whole bacteria homogenate on mice; the mixtures are difficult to produce on a large scale and also contain toxins.
- The antigen used later was urease.
- There is also a triple-drug therapy using omeprazole or lansoprazole, clarithromycin and amoxicillin.

The applicant also explained that the subject matter of the present application goes against the trend of not using dual molecules with a specific therapeutical target.

Meanwhile, document 2 teaches that all of the ribosomal proteins are eliminated from the RNA by means of one or more suitable treatments (see example 7 on page 23 on the preparation of ribosomal RNA), and teaches the use of a proteolytic enzyme at least for preparing the RNA (see page 13, lines 8 and 9), which necessarily induces the suppression of the RNA proteins.

According to the applicant's arguments, the elements coupled in each case are not the same. Document 2 teaches the binding of ribosomal RNAs and bacterial membrane fractions, whereas the subject matter of the present application relates to the coupling of a predetermined RNA genetic arm with a functional arm of amino acids, particularly amino acids of type III collagen selected for its amino acid sequence. In the present application, the membrane fractions are used as an immunological adjuvant and stabilising agent.

However, it should be added that the teaching of document 2 is not restricted to what the applicant describes. Indeed, document 2 states, in claims 1, 4 and 7, on pages 10 and 11, in point C and in example 4 ("intestinal vaccine") that the specific antigen is a specific membrane protein.

Document 2 does not, however, mention the collagen amino acids as in claim 2 of the present application.

The applicant also mentions the theory developed by Gérard Normier, who is cited as a co-inventor in document 2, according to which the elimination of ribosomal proteins is not accompanied by a decrease in the protective capacity of the ribosomal vaccines, and concludes that "the immune response may vary from one strain to the next, or be absent, depending on the nature of the antigen, if the antigen bound to the RNA does not produce a vaccinating antibody".

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 97/00334

The applicant concludes that document 2 thus does not enable a person skilled in the art to determine in an obvious manner that the teaching of said document may be used to produce a *Helicobacter* vaccine complex.

The applicant adds that *Helicobacter* was discovered after the publication of document 2, and that if the teaching of document 2 had enabled a person skilled in the art to arrive in an obvious manner at the complex of the invention, ten years would not have passed until it was discovered, given the need for research in this field. This lack of obviousness is confirmed by the different approaches of research into a *Helicobacter* vaccine as discussed above.

The present application complies with the requirements of PCT Article 33(2) and (3) as the subject matter of claims 1 to 8 is novel in the light of the prior art as defined in the Regulations (PCT Rules 64.1-64.3), and the subject matter of claims 1 to 8 involves an inventive step (PCT Rules 65.1 and 65.2).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 97/00334

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to the requirement of PCT Rule 5.1(a)(iii), the description is not consistent with the claims. The applicant is invited to make the text of the description consistent with the text of the amended claims.

CLAIMS

1. Specific therapeutic immunomodulatory complex,
characterized in that it comprises:
 - dual molecules constituted by the coupling of a functional amino acid arm, ensuring binding to a target, with
5 a genetic RNA arm corresponding to the coded description of the composition of the functional arm,
 - bacterial membrane fractions glycopeptides and/or lipopolysaccharides,
- 10 the ribonucleic acids (RNA) being of ribosomal origin and extracted from strains chosen from the following group: Helicobacter pylori, hepaticus, coronari, Campylobacter or from a mixture thereof.
2. Immunomodulatory complex according to Claim 1,
15 **characterized in that** the amino acids are amino acids from collagen.
3. Immunomodulatory complex according to Claim 2,
characterized in that the amino acids from collagen are chosen from the following group: aspartic acid,
20 hydroxyproline, threonine, serine, glutamic acid, proline, glycine, alanine, valine, methionine, isoleucine, leucine, tyrosine, phenylalanine, lysine, histidine, arginine, or a mixture thereof.
4. Immunomodulatory complex according to one of
25 Claims 1 to 3, for its use in the treatment of diseases caused by Helicobacter bacteria, by the production of antibodies and the production of endogenous interferon.
5. Immunomodulatory complex according to one of

Claims 1 to 3, for its use as an anti-idiotypic vaccine against the idiotypes of anti-bacterial antibodies which make it possible to avoid, in particular, recidivations of the initial digestive tract pathology.

5 6. Immunomodulatory complex according to one of Claims 1 to 3, for its use against bacterial resistance to conventional antibiotic treatments and the like.

7. Anti-Helicobacter-specific immunomodulatory and vaccine complex according to one of the preceding claims,
10 **characterized in that it** is presented in a packaging allowing the simultaneous administration of major anti-inflammatory agents of the corticoid type, of antibiotics, of antisecretory agents, (proton pump inhibitors, of the type including Omeprazole or anti-H2,
15 and the like) or other products with bacteriostatic, bactericidal or bacteriolytic effects, for eradicating Helicobacter generating pathogeneses by factors linked to the bacterium (production of various cytotoxins, of inflammation mediators: Interleukin 'I, tumour necrosis
20 factor alpha), or by factors linked to the host.

8. Immunomodulatory complex according to the preceding claim, **characterized by** a packaging in the form such that it can be administered by various routes: infusions, intravenous injections, subcutaneous injections, trans-
25 dermal devices, or per os.

PCT

REQUETE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réserve à l'office récepteur

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire (facultatif)
(12 caractères au maximum) 970217

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION Complexe immunomodulateur et ses utilisations pour le traitement et la prévention des récurrences des affections par Helicobacter

Cadre n° II DEPOSANT

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

TOROSSIAN, Fernand, Narbey
10, Rue Noël Ballay
31400 TOULOUSE
France

☒ Cette personne est aussi inventeur.

n° de téléphone

n° de télécopieur

n° de téléimprimeur

Nationalité (nom de l'Etat) : FR

Domicile (nom de l'Etat) : FR

Cette personne est déposant pour : ☒ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Cadre n° III AUTRE(S) DEPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

Cette personne est :

☐ déposant seulement

☐ déposant et inventeur

☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

Domicile (nom de l'Etat) :

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRESENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/ a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme: ☒ mandataire ☐ représentant commun

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

MORELLE Guy
Cabinet Morelle & Bardou, SC
B.P. 4127

31030 TOULOUSE CEDEX 4, France

n° de téléphone (33) 5.61.53.23.16

n° de télécopieur (33) 5.61.55.19.00

n° de téléimprimeur

☐ Cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Cadre n° V DESIGNATION D'ETATS

Les désignations suivantes sont faites conformément à la règle 4.9.a) (cocher les cases appropriées; une au moins doit l'être) :

Brevet régional

- ☐ AP Brevet ARIPO : KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Soudan, SZ Swaziland, UG Ouganda et tout autre Etat qui est un Etat contractant du Protocole de Harare et du PCT
- ☐ EA Brevet eurasien : AM Arménie, AZ Azerbaïdjan, BY Bélarus, KG Kirghizistan, KZ Kazakstan, MD République de Moldova, RU Fédération de Russie, TJ Tadjikistan, TM Turkménistan, et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet eurasien et du PCT
- ☒ EP Brevet européen : AT Autriche, BE Belgique, CH et LI Suisse et Liechtenstein, DE Allemagne, DK Danemark, ES Espagne, FI Finlande, FR France, GB Royaume-Uni, GR Grèce, IE Irlande, IT Italie, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Pays-Bas, PT Portugal, SE Suède et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT
- ☐ OA Brevet OAPI : BF Burkina Faso, BJ Bénin, CF République centrafricaine, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroun, GA Gabon, GN Guinée, ML Mali, MR Mauritanie, NE Niger, SN Sénégal, TD Tchad, TG Togo et tout autre Etat qui est un Etat membre de l'OAPI et un Etat contractant du PCT (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée)

Brevet national (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée) :

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> AL Albanie | <input type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input type="checkbox"/> AM Arménie | <input type="checkbox"/> LV Lettonie |
| <input type="checkbox"/> AT Autriche | <input type="checkbox"/> MD République de Moldova |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australie | <input type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input type="checkbox"/> AZ Azerbaïdjan | <input type="checkbox"/> MK Ex-République yougoslave de Macédoine |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnie-Herzégovine | <input type="checkbox"/> MN Mongolie |
| <input type="checkbox"/> BB Barbade | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgarie | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexique |
| <input type="checkbox"/> BR Brésil | <input type="checkbox"/> NO Norvège |
| <input type="checkbox"/> BY Bélarus | <input type="checkbox"/> NZ Nouvelle-Zélande |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input type="checkbox"/> PL Pologne |
| <input type="checkbox"/> CH et LI Suisse et Liechtenstein | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN Chine | <input type="checkbox"/> RO Roumanie |
| <input type="checkbox"/> CU Cuba | <input type="checkbox"/> RU Fédération de Russie |
| <input type="checkbox"/> CZ République tchèque | <input type="checkbox"/> SD Soudan |
| <input type="checkbox"/> DE Allemagne | <input type="checkbox"/> SE Suède |
| <input type="checkbox"/> DK Danemark | <input type="checkbox"/> SG Singapour |
| <input type="checkbox"/> EE Estonie | <input type="checkbox"/> SI Slovénie |
| <input type="checkbox"/> ES Espagne | <input type="checkbox"/> SK Slovaquie |
| <input type="checkbox"/> FI Finlande | <input type="checkbox"/> TJ Tadjikistan |
| <input type="checkbox"/> GB Royaume-Uni | <input type="checkbox"/> TM Turkménistan |
| <input type="checkbox"/> GE Géorgie | <input type="checkbox"/> TR Turquie |
| <input type="checkbox"/> HU Hongrie | <input type="checkbox"/> TT Trinité-et-Tobago |
| <input type="checkbox"/> IL Israël | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input type="checkbox"/> IS Islande | <input type="checkbox"/> UG Ouganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japon | <input checked="" type="checkbox"/> US Etats-Unis d'Amérique |
| <input type="checkbox"/> KE Kenya | <input type="checkbox"/> UZ Ouzbékistan |
| <input type="checkbox"/> KG Kirghizistan | <input type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input type="checkbox"/> KP République populaire démocratique de Corée | |
| <input type="checkbox"/> KR République de Corée | |
| <input type="checkbox"/> KZ Kazakstan | |
| <input type="checkbox"/> LC Sainte-Lucie | |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input type="checkbox"/> LR Libéria | |
| <input type="checkbox"/> LS Lesotho | |
| <input type="checkbox"/> LT Lituanie | |

Cases réservées pour la désignation (aux fins d'un brevet national) d'Etats qui sont devenus parties au PCT après la publication de la présente feuille :

- ☐
- ☐
- ☐
- ☐

Outre les désignations faites ci-dessus, le déposant fait aussi conformément à la règle 4.9.b) toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, sauf la désignation de

Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité doit être considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai. (Pour confirmer une désignation, il faut déposer une déclaration contenant la désignation en question et payer les taxes de désignation et de confirmation. La confirmation doit parvenir à l'office récepteur dans le délai de 15 mois.)

Cadre n° VI REVENDICATION DE PRIORITE			D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire <input type="checkbox"/>
La priorité de la ou des demandes antérieures suivantes est revendiquée :			
Pays <i>(dans lequel ou pour lequel la demande a été déposée)</i>	Date de dépôt <i>(jour/mois/année)</i>	Demande n°	Office de dépôt <i>(seulement s'il s'agit d'une demande régionale ou internationale)</i>
(1) FR	26 Février 1996 (26.02.96)	96 02445	
(2)			
(3)			
<p><i>Cocher la case ci-dessous si la copie certifiée conforme de la demande antérieure doit être délivrée par l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur (une taxe peut être exigée) :</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> L'office récepteur est prié de préparer, et de transmettre au Bureau international, une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures indiquées ci-dessus au(x) point(s) : (1)</p>			
Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE			
<p>Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) <i>(Si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé) : ISA /</i></p> <p>Recherche antérieure Remplir si une recherche (internationale, de type international ou autre) a déjà été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette administration et si cette administration est maintenant priée de fonder la recherche internationale, dans la mesure du possible, sur les résultats de cette recherche antérieure. Pour permettre d'identifier cette recherche ou cette demande de recherche, donner les renseignements demandés ci-après pour la demande de brevet pertinente (ou sa traduction) ou pour la demande de recherche :</p> <p>Pays (ou office régional) : FR Date (jour/mois/année) : 26 Février 1996 Numéro : 96 02445</p>			
Cadre n° VIII BORDEREAU			
<p>La présente demande internationale comprend le nombre de feuilles suivant :</p> <p>1. requête : 3 feuilles</p> <p>2. description : 22 feuilles</p> <p>3. revendications : 2 feuilles</p> <p>4. abrégé : 1 feuille</p> <p>5. dessins : 0 feuilles</p> <p style="text-align: right;">Total : 28 feuilles</p>		<p>Le ou les éléments cochés ci-après sont joints à la présente demande internationale :</p> <p>1. <input type="checkbox"/> pouvoir distinct signé 5. <input type="checkbox"/> feuille de calcul des taxes</p> <p>2. <input type="checkbox"/> copie du pouvoir général 6. <input type="checkbox"/> indications séparées concernant des micro-organismes déposés</p> <p>3. <input type="checkbox"/> explication de l'absence d'une signature 7. <input type="checkbox"/> listage de séquence de nucléotides ou d'acides aminés (disquette)</p> <p>4. <input type="checkbox"/> document(s) de priorité (indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s)) : 8. <input type="checkbox"/> autres éléments (préciser) :</p>	
La figure n° _____ des dessins (le cas échéant) est proposée pour publication avec l'abrégé.			
Cadre n° IX SIGNATURE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE			
A côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête, à quel titre l'intéressé signe.			
Guy MORELLE			

Réservé à l'office récepteur		
1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale :		2. Dessins : <input type="checkbox"/> reçus : <input type="checkbox"/> non reçus :
3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale :		
4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :		
5. Administration chargée de la recherche internationale indiquée par le déposant : ISA /	6. <input type="checkbox"/> Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche	

Réservé au Bureau international
Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :

CABINET MORELLE & BARDOU

05 SEP. 1997

RECU / RECEIVED
DOSSIER/FILE N°

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

MORELLE, Guy
Cabinet Morelle & Bardou, S.C.
Boîte postale 4127
F-31030 Toulouse Cédex 4
FRANCE

AVIS INFORMANT LE DEPOSANT DE LA
COMMUNICATION DE LA DEMANDE
INTERNATIONALE AUX OFFICES DESIGNES

(règle 47.1.c), première phrase, du PCT)

Date d'expédition (jour/mois/année) 28 août 1997 (28.08.97)		AVIS IMPORTANT	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 970217			
Demande internationale no PCT/FR97/00334	Date du dépôt international (jour/mois/année) 25 février 1997 (25.02.97)	Date de priorité (jour/mois/année) 26 février 1996 (26.02.96)	
Déposant TOROSSIAN, Fernand, Narbey			

1. Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau international a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants:
- AU,CA,CN,EP,JP,US

Conformément à la règle 47.1.c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

2. Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date:
- MX

La communication sera effectuée seulement sur demande du déposant. Le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1(a-bis)).

3. Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau international le 28 août 1997 (28.08.97) sous le numéro WO 97/30716

RAPPEL CONCERNANT LE CHAPITRE II (article 31.2)a) et règle 54.2)

Si le déposant souhaite reporter l'ouverture de la phase nationale jusqu'à 30 mois (ou plus pour ce qui concerne certains offices) à compter de la date de priorité, la demande d'examen préliminaire international doit être présentée à l'administration compétente chargée de l'examen préliminaire international avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité.

Il appartient exclusivement au déposant de veiller au respect du délai de 19 mois.

Il est à noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

RAPPEL CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE (article 22 ou 39.1))

Si le déposant souhaite que la demande internationale procède en phase nationale, il doit, dans le délai de 20 mois ou de 30 mois, ou plus pour ce qui concerne certains offices, accomplir les actes mentionnés dans ces dispositions auprès de chaque office désigné ou élu.

Pour d'autres informations importantes concernant les délais et les actes à accomplir pour l'ouverture de la phase nationale, voir l'annexe du formulaire PCT/IB/301 (Notification de la réception de l'exemplaire original) et le volume II du Guide du déposant du PCT.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé J. Zahra
no de télécopieur (41-22) 740.14.35	no de téléphone (41-22) 338.83.38

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 03 JUN 1998

WIPO PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 970217	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR97/00334	Date du dépôt international (jour/mois/année) 25/02/1997	Date de priorité (jour/mois/année) 26/02/1996
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K35/74		
Déposant TOROSSIAN, Fernand N.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 2 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 13/09/1997	Date d'achèvement du présent rapport 29.05.98
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international Office européen des brevets D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0. Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé Obrecht, I N° de téléphone (+49-89) 2399-8471



**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR97/00334

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-22 version initiale

Revendications, N°:

1-8 reçue(s) le 05/05/1998 avec lettre du 29/04/1998

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-8
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-8
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-8
	Non : Revendications

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR97/00334

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :

voir feuille séparée

Le **document (1) = WO-A-92 22462** décrit un complexe vaccinal thérapeutique, agissant par immunomodulation composé d'un mélange d'acides ribonucléiques bactériens sélectionnés, de fractions membranaires bactériennes sélectionnées - glycopeptides et lipopolysaccharides - et d'acides aminés de collagène de type III. La revendication 2 du document (1) reproduit le libellé de la revendication 1 de la présente demande: Complexe immunomodulateur selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend des molécules duales constituées par le couplage d'un bras fonctionnel d'acides aminés assurant la liaison à une cible, avec un bras génétique d'ARN correspondant à la description codée de la composition du bras fonctionnel à la différence du choix de la souche bactérienne *Helicobacter pylori* et *Campylobacter*, qui ne sont pas mentionnées dans la liste de souches bactériennes non limitative du document (1) (voir page 3 du document (1), lignes 11-12).

L'objet des revendications 1 à 8 est nouveau par rapport à l'enseignement du document (1).

Le **document (2) = EP-A-0 035 429** décrit un complexe vaccinal constitué par des ARN ribosomaux bactériens ou des fragments d'ARN ribosomaux bactériens sur lesquels sont couplés de 1 à 5% en poids d'un antigène spécifique de sérotype bactérien pouvant être choisi parmi les lipopolysaccharides membranaires des bactéries gram négatives, les polysaccharides capsulaires, les protéines membranaires spécifiques et les acides teichoïques et lipoteichoïques des bactéries gram négatives; le couplage pouvant être réalisé par des liaisons covalentes. Ce document ne divulgue pas *Helicobacter pylori* ou *Campylobacter* parmi les souches bactériennes.

L'objet des revendications 1 à 8 est nouveau par rapport à l'enseignement du document (2).

Le document (3) = Clinical Immunotherapeutics, vol. 4, no. 2, 1995, pages 138-146, Faure G. et al.: "Use of bacterial ribosomal immunostimulators in respiratory tract infections." divulgue l'utilisation depuis environ 30 ans de ribosomes bactériens, composés de protéines et de RNA, comme immunostimulants dans les maladies infectieuses du tractus respiratoire. Ces préparations peuvent être obtenues à partir d'une trentaine d'espèces différentes de bactéries et aussi de champignons ou parasites. Ces préparations ont été testées dans un certain nombre de modèles animaux et confèrent l'induction d'une immunité et d'une protection spécifiques. La

question de savoir quelle est la fraction immunisante est posée à la page 141, paragraphe 3.1, du document (3). Un candidat possible est le peptide issu du ribosome lié au ribosome. A la page 142, colonne de droite, premier paragraphe donne un résumé des structures immunisantes qui peuvent être les peptides naissants lorsqu'ils sont portés par les ribosomes, les épitopes liés aux membranes et aux ribosomes cytoplasmiques, et dans certaines espèces, les matériaux polysaccharidiques bénéficiants de l'effet adjuvant des ribosomes. Ceci est confirmé par des résultats dans le premier paragraphe complet de la page 143: la fraction active des vaccins ribosomiques est probablement (a) les peptides naissants précurseurs de protéines de surface cellulaire et/ou (b) les protéines ribosomales associées à la membrane.

Ce document, selon le demandeur, ne suggère pas un complexe spécifique selon les revendications 1 à 8 de la présente demande, ne suggère pas une molécule duale constituée par couplage d'acides aminés de collagène (bras fonctionnel) avec un bras génétique d'ARN ribosomiaux correspondant à la description codée de la composition du bras fonctionnel et représente l'arrière plan technologique de la présente demande.

Aucun des trois documents cités ne mentionne ni ne suggère *Helicobacter pylori* ou *Campylobacter* parmi les souches bactériennes dont sont issus les RNA ribosomiques. L'objet des revendications 1 à 8 est donc nouveau par rapport à l'enseignement des documents (1), (2) et (3).

En ce qui concerne l'activité inventive, Le demandeur a fourni les arguments suivants: Le problème posé dans Le document (1) est différent du problème posé dans la présente demande: il se rapporte à un complexe immunomodulateur non spécifique permettant une lutte anti-virale alors que l'objet de la présente demande se rapporte à un vaccin anti-bactérien spécifique agissant contre une bactérie responsable d'une pathologie déterminée et identifiée par cet agent causal. Selon le demandeur, les fonctions respectives des complexes immunomodulateurs suivant le document (1) et la présente demande sont différentes.

Le demandeur a fourni des documents (base de données Medline, n° 37699) relatant des différentes tentatives d'élaboration d'un vaccin à ce jour contre *Helicobacter* qui sont dirigés dans des voies totalement différentes:

- broyat de bactéries entières sur des souris, qui pose des difficultés à produire ces mélanges à grande échelle et de surcroît contiennent des toxines,

- l'antigène utilisé ensuite a été l'uréase,

Il existe également une trithérapie à l'aide d'oméprazole ou de lansoprazole, clarithromycine et amoxicilline.

Le demandeur expliquait également que l'objet de la présente demande est contraire à la tendance qui n'est pas à l'utilisation de molécules duales avec cible thérapeutique spécifique.

Quant au document (2), il enseigne que la totalité des protéines ribosomales est éliminée de l'ARN au moyen d'un ou plusieurs traitements appropriés (voir exemple 7, page 23 sur la préparation de l'ARN ribosomal) et enseigne l'utilisation d'une enzyme protéolytique au moins dans la préparation de l'ARN (voir page 13, lignes 8 et 9) ce qui induit nécessairement la suppression des protéines de L'ARN.

Selon les arguments du demandeur, ce ne sont pas les mêmes éléments qui sont couplés dans l'un et l'autre cas. Le document (2) enseigne une liaison d'ARN ribosomaux et de fractions membranaires bactériennes. Au contraire, l'objet de la présente demande concerne le couplage d'un bras génétique déterminé d'ARN à un bras fonctionnel d'acides aminés, notamment acides aminés de collagène de type III choisi pour sa séquence en acides aminés. Dans la présente demande les fractions membranaires sont utilisées comme stabilisant et adjuvant d'immunité.

A ces arguments toutefois, il convient d'ajouter que l'enseignement du document (2) ne se limite pas à ce qui est décrit par le demandeur. En effet, le document (2) dans les revendications 1, 4 et 7, de la page 10 à la page 11, point C. et dans l'exemple 4, "vaccin intestinal", il est décrit que l'antigène spécifique est une protéine membranaire spécifique.

Le document (2) ne mentionne toutefois pas les acides aminés de collagène comme dans la revendication 2 de la présente demande.

Le demandeur s'appuie également sur la thèse de Gérard Normier cité comme co-inventeur dans le document (2) qui enseigne que l'élimination des protéines ribosomales ne se traduit pas par une baisse du pouvoir protecteur des vaccins ribosomaux et conclue que "d'une souche à l'autre selon la nature de l'antigène, la réponse immunitaire peut être différente ou nulle si l'antigène lié à l'ARN ne produit pas d'anticorps vaccinant".

Le demandeur conclue que le document (2) ne permet donc pas, de manière évidente,

RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE

Demande internationale n° PCT/FR97/00334

à un homme du métier d'utiliser l'enseignement de ce document pour la fabrication d'un complexe vaccinal contre Helicobacter.

Le demandeur ajoute également que la découverte d'Helicobacter est postérieure à la publication du document (2) et que si l'enseignement de (2) avaient permis à l'homme du métier de déduire de manière évidente le complexe selon l'invention il ne se serait écoulé plus de 10 ans avant sa découverte, compte tenu des besoins en la matière. Cette absence d'évidence est confirmée par les orientations différentes de la recherche sur un vaccin anti-Helicobacter comme développé plus haut.

La présente demande répond aux critères figurant aux Articles 33(2) et 33(3) PCT, l'objet des revendications 1 à 8 étant nouveau au vu de l'état de la technique tel qu'il est défini dans le règlement d'exécution (Règle 64(1)-(3) PCT) et l'objet des revendications 1 à 8 impliquant une activité inventive (Règle 65(1)(2) PCT).

Section VII-----

La description ne concorde pas avec les revendications, comme l'exige la règle 5.1 a) iii) PCT. Le demandeur devrait harmoniser le texte de la description avec le texte des nouvelles revendications.

REVENDICATIONS

1. Complexe immunomodulateur thérapeutique spécifique, **caractérisé en ce qu'il** comprend :

- des molécules duales constituées par le couplage d'un bras fonctionnel d'acides aminés assurant la liaison à une cible, avec un bras génétique d'ARN correspondant à la description codée de la composition du bras fonctionnel,
 - des fractions membranaires bactériennes, glycopeptides et/ou lipopolysaccharides,
- 10 les acides ribonucléiques (ARN) étant d'origine ribosomale et extraits des souches choisies dans le groupe suivant : Helicobacter pylori, hepaticus, coronari, Campylobacter ou d'un mélange de celles-ci.

2. Complexe immunomodulateur selon la Revendication 1, **caractérisé en ce que** les acides aminés sont des acides aminés de collagène.

- 15 3. Complexe immunomodulateur selon la Revendication 2, **caractérisé en ce que** les acides aminés de collagène sont choisis dans le groupe suivant : acide aspartique, hydroxyproline, thréonine, sérine, acide glutamique, proline, glycine, alanine, valine, méthionine, isoleucine, leucine, tyrosine, phénylalanine, lysine, histidine, arginine, ou d'un mélange de ceux-
- 20 ci.

4. Complexe immunomodulateur conforme à l'une des Revendications 1 à 3 pour son utilisation dans le traitement des affections par bactéries Helicobacter, par la production d'anticorps et la production d'interféron endogène.

- 25 5. Complexe immunomodulateur conforme à l'une des Revendications 1 à 3 pour son utilisation comme vaccin anti-idiotypique contre les idiotypes des anticorps anti-bactériens permettant d'éviter notamment les ré-

cidives de la pathologie initiale du tractus digestif.

6. Complexe immunomodulateur conforme à l'une des Revendications 1 à 3 pour son utilisation contre les résistances bactériennes aux traitements conventionnels par antibiotiques ou autres.

- 05 7. Complexe immunomodulateur et vaccinal spécifique anti-Helicobacter selon l'une des Revendications précédentes, **caractérisé en ce qu'il** est présenté sous un conditionnement permettant l'administration simultanée d'anti-inflammatoires majeurs du type corticoïdes, d'antibiotiques, d'antisécrétoires, (inhibiteurs de la pompe à protons, type
10 Oméprazole ou anti H2...) ou autres produits à effets bactériostatiques, bactéricides ou bactériolytiques, pour éradiquer Helicobacter générant une pathogénèse par facteurs liés à la bactérie (production de différentes cyto-
toxines, de médiateurs de l'inflammation : Interleukine I, facteur alpha de nécrose tumorale (Tumor necrosis factor alpha)), ou par facteurs liés à l'-
15 hôte.

8. Complexe immunomodulateur selon la Revendication précédente, **caractérisé par** un conditionnement sous une forme telle qu'il peut être administré par différentes voies : perfusions, injections intraveineuses, in-
jections sous-cutanées, dispositifs transdermiques, ou per os.

20

25